CANADA COMMUNICABLE DISEASE REPORT

CCDR

FEBRUARY 20, 2014 • VOLUME 40•4
ISSN 1481–8531

Inside this issue: Typhoid

There are four Typhoid vaccines approved for use in Canada. Find out the latest recommendations for their use in the summary of a recent statement by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). And learn more about GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – a methodology increasingly adopted by Advisory Committees to inform the development of questions and assessment of, assess evidence, and make transparent the values and evidence underlying the recommendations.

Synopsis

Summary of the *Statement on International Travellers and Typhoid* by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) 60

Greenaway C, Schofield S, Henteleff A, Plourde P, Geduld J, Abdel-Motagally M and Bryson M on behalf of CATMAT

Editorial

CATMAT *Statement on International Travellers and Typhoid* – a welcome development 71

Neumann I, Carrasco-Labra A and Guyatt G

What's new

Zaki S, Blau DM, Hughes JM, Nolte KB, Lynfield R, Carr W, Popovic T. CDC Grand Rounds: Discovering New Diseases via Enhanced Partnership Between Public Health and Pathology Experts *MMWR Weekly* 2014:63(06);121-126
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6306a1.htm?s_cid=mm6306a1_w

Useful link

Travel Health Fact Sheet: Typhoid Fever
http://travel.gc.ca/travelling/health-safety/diseases/typhoid

Statement on International Travellers and Typhoid
http://publications.gc.ca/site/eng/460371/publication.html

Public Health Agency of Canada | Agence de la santé publique du Canada

Canada

Summary of the *Statement on International Travellers and Typhoid* by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)

Greenaway C[1*], Schofield S[2], Henteleff A[3], Plourde P[4], Geduld J[5], Abdel-Motagally M[5] and Bryson M[5] on behalf of CATMAT

1. Department of Microbiology, McGill University, Montreal, QC
2. Department of National Defense, Ottawa, ON
3. Innovative Solutions – Health Plus, Winnipeg, MB
4. Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, MB
5. Public Health Agency of Canada, Ottawa, ON

* Corresponding author: ca.greenaway@mcgill.ca

Abstract

Background: Typhoid fever is an enteric febrile illness with symptoms that range from mild to potentially fatal. Among Canadians it is usually acquired during travel to typhoid endemic countries. The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) assembled a typhoid working group to update recommendations on typhoid and international travel. This document is a summary of the new typhoid statement.

Methods: Following a systematic review of the literature, typhoid vaccine recommendations were developed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology to evaluate data quality, benefits and harms, and values and preferences. The literature search focused on systematic reviews of typhoid vaccine efficacy and identified studies of disease burden, pathogenesis, risk factors and prevention. Other recommendations were based on a review of the retrieved literature and expert opinion.

Results: Typhoid vaccine is moderately effective (~50%), well tolerated, with very low risk of serious adverse events. Studies of typhoid vaccine efficacy, morbidity or mortality among travellers were not found, although studies on populations in typhoid endemic countries were identified. Among travellers, destination of travel is the strongest and most consistent typhoid risk predictor; the highest risk was for travel to South Asia. Confidence in effect estimates for other potential risk factors was very low.

Recommendations: CATMAT suggests that typhoid vaccine (Ty21a or Vi polysaccharide vaccine) be used for most Canadian travellers visiting South Asia and not used for most Canadian travellers visiting destinations other than South Asia. The recommendations are conditional, due to the moderate confidence in the effect estimate. For destinations other than South Asia, providers should discuss risks and vaccine benefits and harms with the traveller as well as recommend basic hygiene precautions.

Introduction

Typhoid fever is an enteric febrile illness caused by *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovars Typhi (S. typhi) (1;2). Humans are the only reservoir for this disease and exposure to the causative pathogen is usually through ingestion of water or food that has been contaminated by feces from an ill individual or a chronic carrier (3;4). Prevention involves vaccination, personal hygiene and food and water precautions.

The World Health Organization (WHO) estimates 21 million typhoid cases and 210,000 to 840,000 deaths annually worldwide (5;6). In endemic countries, widespread transmission is facilitated by poorly developed sanitation infrastructure (7). Most cases and deaths (more than 90%) occur in Asian countries, predominantly in South Asia (5). Incidence in high income countries is low (e.g., <15/100,000 persons per year) (1;3;8) and usually acquired during travel (9-12).

The clinical course of typhoid ranges from mild illness (low-grade fever) to severe systemic potentially fatal disease (2;3). The case fatality rate is approximately 10% for untreated cases in low income settings and <1% for patients receiving care in high income countries (13-17).

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to tropical infectious disease and health risks associated with international travel. This is a summary of the CATMAT *Statement on International Travellers and Typhoid* where a full description of the evidence and recommendations is available (18).

Methods

This is the first CATMAT statement to use the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology to develop recommendations (19). GRADE is a new method of grading the quality of the evidence and strength of recommendations in guidelines used by many international organizations.

Literature search and identification

An analytic framework identifying clinical preventive actions (interventions) for typhoid and risk factors for typhoid disease was developed. Key questions to define the magnitude of benefits and harms were identified as well as the following key "PICO" (population of interest, intervention, comparison and outcome) question:

Among Canadian travellers, does the administration of typhoid vaccine versus no vaccine decrease the incidence of typhoid and the associated morbidity and mortality?

Two types of typhoid vaccine are licensed in Canada, a live oral vaccine (Ty21a), and injectable Vi polysaccharide vaccines (**Table 1**). Only evidence for these types of vaccines was reviewed.

Relevant literature was identified by searching Ovid MEDLINE and Embase electronic databases using the terms "typhoid fever" and "travel". The search spanned publications from January 1, 2000 to August 14, 2012. In addition, the Cochrane Database of Systematic Reviews was searched using the term "typhoid" from the start of the database up to and including July 2012. For all searches, only English and/or French articles were retained.

Systematic reviews that addressed the efficacy of typhoid vaccine were specifically sought. Studies that addressed burden of disease (incidence, morbidity, mortality, hospitalizations), especially for travellers; disease pathogenesis; population-specific risk factors (e.g., age, travellers visiting friends and relatives (VFR)); itinerary-specific risk factors (e.g., destination, duration of travel); efficacy of preventive measures (e.g., sanitation and hygiene); and/or disease treatment/management were also identified.

Table 1: Typhoid vaccines licensed for use in Canada

Vaccine	Parenteral, capsular polysaccharide vaccines (Typh-I)	Oral, live attenuated vaccine (Typh-O)	Combined vaccine
Brand Name	Typhim Vi® (20) (Sanofi Pasteur) TYPHERIX® (21) (GlaxoSmithKline Inc)	Vivotif® (capsules) (22) (Crucell Switzerland Ltd)	ViVAXIM® (23) (Sanofi Pasteur) (combination of purified Vi polysaccharide typhoid with inactivated hepatitis A)
Authorized for use in persons	> 2 years of age	adults and children > 5 years of age	≥16 years of age
Protection begins	14 days following vaccination	7 days following vaccination	14 days following vaccination
Dosage	0.5 ml	4 enteric-coated capsules taken on alternate days	1.0 ml
Route	Single intramuscular injection	Orally in a series of doses	Single intramuscular injection
Contraindications	A severe local or systemic reaction to a previous dose of the vaccine	Individuals with hypersensitivity to any component of the vaccine or the enteric-coated capsule. Persons with an acute gastrointestinal condition or inflammatory bowel disease. Vaccine should not be administered to persons deficient in their ability to mount a humoral or cell-mediated response due to either a congenital or acquired immunodeficient state including treatment with immunosuppressive or antimitotic drugs.	Known systemic hypersensitivity reaction to any component of ViVAXIM® or a life-threatening reaction after previous administration of the vaccine or a vaccine containing one or more of the same components
Drug Interactions	There are no known interactions	Antibiotics: Ty21a vaccination should be completed 3 days before commencing treatment with sulfonamides or other antibiotics. Antibiotic exceptions: Chloroquine, Mefloquine and Malarone do not influence the immune response of Ty21A and can be administered at any interval. When using any other antimalarial, immunization with Vivotif® should precede antimalarial prophylaxis using the 3 day interval.	
Adverse Events	Typhim Vi®:Pain at injection site, edema, redness, headache and malaise (20) TYPHERIX®: Pain at injection site, fever, headache, general aches, malaise, nausea and	Adverse reactions are infrequent and mild; nausea, abdominal pain, headache, fever, diarrhea, vomiting and skin rash.	ViVAXIM® Pain, edema or erythema at the injection site, myalgia, headache, fever, malaise, nausea and diarrhea (23).

Vaccine	Parenteral, capsular polysaccharide vaccines (Typh-I)	Oral, live attenuated vaccine (Typh-O)	Combined vaccine
	itching. These mild reactions occur in less than 10% of individuals vaccinated (21).		
Efficacy with immunosuppression	Immunocompromised persons (whether from disease or treatment) may not obtain the expected immune response.		
Revaccination[a]	TyphimVi – every 3 years TYPHERIX® - every 3 years	Vivotif® - every 7 years[b]	Hepatitis A - Boost with a single dose of inactivated hepatitis A vaccine 6-36 months later for long term protection. Typhoid - Revaccination with a single dose of purified Vi polysaccharide vaccine can be given at an interval of not more than 3 years.
Interchangeability	Although there are no data regarding the interchangeability of typhoid vaccines, it is presumed that re-immunization can be performed with any of the available formulations regardless of the vaccine used initially.		
Safety in Pregnancy	Safety in pregnancy has not been studied for any of the typhoid vaccines. Therefore, the benefits of vaccination must be carefully weighed against potential adverse events before it is given to pregnant women. Vaccine should only be used in pregnancy when there is a high risk of infection. There is no expected effect with purified polysaccharide vaccines.		

Sources: (20-23)

[a]Revaccination should be carried out when subjects remain at risk in conditions of repeated or continuous exposure. The Cochrane review presented data that sero protection continues for up to three years after immunization in endemic populations; there are data to indicate that protection from Ty21a extends to 7 years (24). There are no data on continued protection in travellers.

[b]CATMAT is aware that The Yellow Book - CDC Health Information for International Travellers 2012 advises repeat immunization with oral live attenuated Ty21a vaccine every 5 years however the CATMAT statement is consistent with the Health Canada Biologics and Genetic Therapies Directorate vaccine approval for re-immunization every 7 years.

Assessment of evidence

Full details on GRADE methodology are described elsewhere (25). Briefly, the GRADE approach rates the quality of the evidence for specific clinical outcomes across studies, not study by study, by addressing flaws in methodology, consistency and generalizability of results and demonstrated effectiveness of the treatment (26;27). The GRADE approach takes into consideration the balance of benefits (efficacy) and harms of typhoid vaccine, the confidence in the estimates of effect for vaccination (high, moderate, low or very low), and what is believed to be the values and preferences of the traveller. GRADE quality assessments of studies of typhoid vaccine efficacy, vaccine adverse events and typhoid risk by destination region were performed, and results were collated into evidence profile and summary of findings tables (18).

In this statement, recommendations are expressed as strong or conditional as outlined in the **Appendix**. Other recommendations, not using the GRADE approach, do not use this terminology. These recommendations were based on evaluation of the relevant literature and expert opinion.

Results

In total, 147 articles met the language and relevancy criteria and were included. Two additional studies on baseline risk (28;29) were identified after the initial literature review.

Vaccine efficacy

No studies that addressed efficacy of typhoid vaccine in travellers or associated reductions in morbidity and mortality for this population were found. All included vaccine efficacy studies were conducted in populations living in typhoid endemic countries. A 2006 Cochrane Collaboration systematic review assessed 17 randomized or quasi-randomized trials (30) of typhoid vaccine among residents of endemic areas. An additional three randomized or quasi-randomized controlled clinical trials published after this systematic review were also identified and included in this analysis (31-33).

Expressed as three year cumulative risk of typhoid, persons receiving typhoid vaccine (Ty21a or Vi polysaccharide) were significantly less likely to develop typhoid fever than those who did not (Relative Risk (RR), 95% CI =0.51 (0.42 to 0.62)). For the same outcome, but measured as a two year cumulative risk of typhoid, RR was lower at 0.43 (0.34 to 0.54). Expressed by vaccine type, estimates ranged from RR=0.34 (0.19 to 0.60) for Ty21a after two years of follow-up to 0.53 (0.43 to 0.54) for Ty 21a after three years of follow-up; efficacy of Vi polysaccharide vaccine was intermediate to these values. Vaccine efficacy for different age groups was assessed separately by vaccine type as results were reported with different age stratifications. For both types of vaccine, the RR estimate was lower in older than in younger persons. However, these differences were not significant.

Estimates of effect were without serious risk of bias; but were rated down for indirectness as they only included residents of endemic areas (not travellers) and often were limited to younger age groups. There was moderate confidence in the estimate of effect for vaccine efficacy. No data on the impact of typhoid vaccination on morbidity and mortality were found.

Adverse events associated with vaccine

Based on clinical trial data, adverse events (AE) associated with typhoid vaccines are generally mild and not significantly different from controls for: fever, vomiting, diarrhea, headaches, rash, or erythema. With Vi polysaccharide, pain at the injection site was more common among the vaccine recipients (RR=3.68; (1.96 to 6.93)). For enteric coated Ty21a, there was increased risk of: any mild adverse event (RR=1.78; (1.08 to 2.95)) (30) and nausea or abdominal pain (RR=2.13; (1.33 to 3.41)). Based on these data, it was estimated that there would be one additional AE due to pain for every 13 persons receiving Vi polysaccharide vaccine; and one mild AE and one nausea and abdominal pain AE for every 18 and 31 persons, respectively, receiving Ty21a.

Risk factors

The strongest and most consistent predictor of typhoid risk in travellers is destination of travel. The estimated risk of developing travel associated typhoid is about: 1/3,000 travellers for travel to the South Asia (high risk), 1/50,000-100,000 for travel to Sub-Saharan Africa, North Africa and the Middle East, or South America (intermediate risk), and < 1/300,000 for travel to the Caribbean and Central America (low risk). South Asia is defined as Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, India, Nepal, Maldives, Pakistan, and Sri Lanka. Among these countries, the large majority (≥ 90%) of cases of typhoid among travellers were reported from India, Pakistan and Bangladesh.

The confidence in the baseline estimates of typhoid risk by destination was reduced from high to moderate because of risk of bias due to possible under-ascertainment of cases and imprecision (i.e. unable to calculate confidence intervals due to incomplete stratified denominator data).

Several studies have identified other factors that increase the risk of travel associated typhoid, including travelling children, those visiting friends and relatives (VFRs), the presence of achlorhydria or use of acid suppression

therapy and longer duration of travel. The incremental magnitude of risk that these factors contribute in addition to travel destination is unclear.

Values and preferences

There is evidence that typhoid vaccine is cost effective for residents of some endemic areas (34;35). However, cumulative risk is much higher among resident populations, and it is not appropriate to extrapolate cost-effectiveness to travellers paying for their own vaccine. No studies on traveller values and preferences or "Willingness to Pay" for typhoid (36) or other travel-related immunizations were identified. In the absence of data, it was estimated that the majority of Canadian travellers would consider typhoid vaccine use worth the cost and inconvenience where the risk of typhoid is estimated to be greater than 1 in 10,000 travellers, although at the individual level this decision may be influenced by other risk factors.

Antimicrobials

The WHO considers fluoroquinolones to be the first line agents for typhoid treatment (37;38). In a 2011 Cochrane review, fluoroquinolones were found to result in fewer clinical failures compared to chloramphenicol, co-trimoxazole, amoxicillin and ampicillin (37). When the performance of quinolones was compared to other agents including cephalosporins (ceftriaxone and cefixime) or azithromycin, clinical outcomes appeared to be equivalent in most studies. Definitive conclusions could not be made as most of the data came from small underpowered studies and resistance patterns differ between geographic regions and over time. When deciding on the optimal empiric therapy for typhoid, antibiotic resistance patterns in the travel destination countries should be considered (3;39). Of particular importance is the increasing prevalence of fluoroquinolone resistance among *Salmonella tyhpi* isolates from Asia (37).

Hygiene interventions

Interventions such as hand washing and avoiding high risk foods entail minimal or no risk, inconvenience, or cost, and there is appreciable indirect evidence of benefit in terms of reducing typhoid incidence (38).

Typhoid vaccine and Salmonella paratyphi

Paratyphoid fever, caused by *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A, B and C, is a systemic disease with clinical features indistinguishable from typhoid fever. The global burden, estimated at 5.4 million cases annually, may be increasing (6); as is the prevalence of antibiotic resistance and the number of travel-related cases. It is unlikely that injectable Vi vaccines would provide protection because the vaccine elicits antibodies for an antigen that is not present in *S. paratyphi* A and B. In contrast, Ty21a vaccines elicit serum and mucosal antibodies to *S. typhi* O, H and other antigens, which are shared with *S. paratyphi*. However, current evidence is not sufficient to recommend oral typhoid vaccine (Ty21a) for protection against paratyphoid.

Recommendations and conclusions

The risk of typhoid to travellers is generally low and varies by region. It is highest for travellers to South Asia. The low risk of typhoid combined with the moderate efficacy of the vaccine mean that the benefits of vaccination are modest (efficacy ~50%); however, the vaccines have a good safety profile. Following the review of all evidence and taking into consideration the vaccine efficacy, risk for typhoid and safety profile, CATMAT suggests that the majority of travellers to the South Asia be given typhoid vaccine (Ty21a or Vi polysaccharide vaccine) and not be used for travellers to all other endemic areas (**Table 2**). The recommendations are conditional, due to the moderate confidence in the effect estimate.

Table 2: Recommendations on the use of typhoid vaccine for Canadian travellers

Typhoid vaccine	
CATMAT suggests	• that typhoid vaccine (Ty21a or Vi polysaccharide vaccine) be used for Canadian travellers visiting South Asia*; ***Conditional recommendation, moderate confidence in estimate of effect*** • that typhoid vaccine (Ty21a or Vi polysaccharide vaccine) not be used for Canadian travellers visiting destinations other than the South Asia; ***Conditional recommendation against immunization, moderate confidence in estimate of effect***
	* For destinations other than South Asia, typhoid vaccination decisions might be influenced by other factors associated with risk of travel acquired typhoid. Providers should discuss associated risk factors and anticipated vaccination benefits and harms with the traveller.
"Best practice" or "common sense" recommendations:	
CATMAT suggests	• Practitioners should advise travellers to adhere to basic sanitation and food and water precautions. • Providers should discuss with the traveller the anticipated benefits and harms (including financial costs) associated with vaccination, and support the traveller in reaching a decision that is consistent with his/her values and preferences. • While there is evidence that suggests Ty21a protects against paratyphoid, it is not sufficient to recommend this vaccine (as an unlabelled use) for this purpose. • The first line drug of choice to treat typhoid are fluoroquinolones however, local antimicrobial resistance patterns in the country of travel need to be considered when choosing empiric therapy.

References

(1) Bhutta ZA. Typhoid fever: current concepts. Infect Dis Clin Pract 2006 Sep;14(5):266-72.

(2) World Health Organization. International travel and health. Italy: World Health Organization; 2011.

(3) American Public Health Association. Control of communicable diseases manual, 19th Edition, edited by Heymann, D.L. 19th ed. Washington: American Public Health Association; 2008.

(4) Thaver D, Zaidi A, Critchley J, Azmatullah A, Madni S, Bhutta Z. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database Syst Rev 2008;4 CD004530.

(5) Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 2004 May;82(5):346-53.

(6) Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. Clin Infect Dis 2010 Jan 15;50(2):241-6.

(7) Luxemburger C, Duc CM, Lanh MN, Wain J, Hien TT, Simpson JA, et al. Risk factors for typhoid fever in the Mekong delta, southern Viet Nam: a case-control study. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001;95(1):19-23.

(8) Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fevers in travellers. Lancet Infect Dis 2005 Oct;5(10):623-8.

(9) Gupta SK, Medalla F, Omondi MW, Whichard JM, Fields PI, Gerner-Smidt P, et al. Laboratory-based surveillance of paratyphoid fever in the United States: travel and antimicrobial resistance. Clin Infect Dis 2008 Jun 1;46(11):1656-63.

(10) Keddy KH, Smith AM, Sooka A, Ismail H, Oliver S. Fluoroquinolone-resistant typhoid, South Africa. Emerg Infect Dis 2010 May;16(5):879-80.

(11) Luxemburger C, Dutta AK. Overlapping epidemiologies of hepatitis A and typhoid fever: the needs of the traveler. J Travel Med 2005 Apr;12(Suppl 1):S12-S21.

(12) Steele D. The importance of generating evidence on typhoid fever for implementing vaccination strategies. J Infect Dev Ctries 2000 Aug 30;2(4):250-2.

(13) Mermin JH, Townes MJ, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994. Arch Intern Med 1998 Mar 23;158(6):633-8.

(14) Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, et al. Typhoid fever in the United States, 1999-2006. JAMA 2009 Aug 26;302(8):859-65.

(15) Gil R, Alvarez JL, Gomez C, Alvaro A, Gil A. Epidemiology of typhoid and paratyphoid fever hospitalizations in Spain (1997-2005). Hum Vaccin 2009 Jun;5(6):420-4.

(16) Delmas G, Vaillant V, Jourdan N, Hello S., Weill F-X, Valk H. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 et 2009. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2011;2(25 janvier 2011):9-13.

(17) Stuart BM, Pullen RL. Typhoid: clinical analysis of three hundred and sixty cases. Arch Intern Med 1946 Dec;78(6):629-61.

(18) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on International Travellers and Typhoid. 2014. http://publications.gc.ca/site/eng/460371/publication.html

(19) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):380-2.

(20) sanofi pasteur. Typhim Vi Product Monograph. Sanofi Pasteur Limited; 2005.

(21) GlaxoSmithKline Inc. Typherix Product Monograph. GlaxoSmithKline Inc; 2011.

(22) Crucell Switzerland LTD. Vivotif® Product Monograph . 2010.

(23) sanofi pasteur. ViVaxim Product Monograph. Sanofi Pasteur Limited; 2010.

(24) Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, San MO, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated Salmonella typhi live oral vaccine. Vaccine 1999;17:S22-S27.

(25) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):401-6.

(26) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 2012 May 18.

(27) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011 Dec;64(12):1311-6.

(28) Baaten GG, Sonder GJ, Van Der Loeff MF, Coutinho RA, Van Den Hoek A. Fecal-orally transmitted diseases among travelers are decreasing due to better hygienic standards at travel destination. J Travel Med 2010 Sep;17(5):322-8.

(29) Keller A, Frey M, Schmid H, Steffen R, Walker T, Schlagenhauf P. Imported typhoid fever in Switzerland, 1993 to 2004. J Travel Med 2008;15(4):248-51.

(30) Fraser A, Goldberg E, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007;3 CD001261.

(31) Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, Ganguly NK, Ali M, Manna B, et al. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. N Engl J Med 2009 Jul 23;361(4):335-44.

(32) Zhou WZ, Koo HW, Wang XY, Zhang J, Park JK, Zhu F, et al. Revaccination with locally-produced Vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. Pediatr Infect Dis J 2007 Nov;26(11):1001-5.

(33) Khan MI, Soofi SB, Ochiai RL, Habib MA, Sahito SM, Nizami SQ, et al. Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. Vaccine 2012 Aug 3;30(36):5389-95.

(34) Cook J, Sur D, Clemens J, Whittington D. Evaluating investments in typhoid vaccines in two slums in Kolkata, India. J Health Popul Nutr 2009 Dec;27(6):711-24.

(35) Cook J, Jeuland M, Whittington D, Poulos C, Clemens J, Sur D, et al. The cost-effectiveness of typhoid Vi vaccination programs: calculations for four urban sites in four Asian countries. Vaccine 2008 Nov 25;26(50):6305-16.

(36) Whittington D, Sur D, Cook J, Chatterjee S, Maskery B, Lahiri M, et al. Rethinking Cholera and Typhoid Vaccination Policies for the Poor: Private Demand in Kolkata, India. World Development 2009;37(2):399-409.

(37) Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, Garner P, Sinclair D, Olliaro PL, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD004530.

(38) World Health Organization. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003.

(39) World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2008;6(83):49-60.

(40) Schunemann HJ, Brozek J, Oxman AD, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Version 3.2 [updated March 2009]. 2009. The GRADE Working Group.

(41) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013 Jul;66(7):719-25.

(42) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013 Jul;66(7):726-35.

Acknowledgements

CATMAT acknowledges and appreciates the contribution of Dr. Gordon Guyatt, Distinguished Professor of Medicine, McMaster University, GRADE methodological support.

CATMAT members: Dr. A. McCarthy (Chair), Dr. A. Boggild, Dr. J Brophy, Dr. Y. Bui, Dr. M. Crockett, Dr. W. Ghesquiere, Dr. C. Greenaway, Ms A. Henteleff, Dr. M. Libman, Dr. P. Teitelbaum.

Liaison members: Dr. C. Hui (Canadian Paediatric Society), Dr. G. Brunette (US Centers for Disease Control and Prevention).

Ex-officio members: Dr. P. MacDonald (Division of Anti-Infective Drugs, Health Canada), Dr. M. Tepper (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence), Dr. P. Charlebois (Canadian Forces Health Services Centre, Department of National Defence), Dr. S. Schofield (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence).

Member Emeritus: Dr. C.W.L. Jeanes.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Funding

This work was supported by the Public Health Agency of Canada.

Appendix

Recommendation categories	
Strong* recommendation for	The committee believes that all or almost all well informed people would want the recommended course of action and only a small number would not. Implication for practitioners: The balance of risks and benefits are such that most travellers would choose the intervention.
Strong recommendation against	The committee believes that all or almost all well informed people would not want the recommended course of action and only a small number would. Implication for practitioners: The balance of risks and benefits are such that most travellers would not choose the intervention.
Conditional recommendation for**	The committee believes that the majority of well-informed people would want the recommended course of action, but a minority (perhaps a large minority) would not. Implication for practitioners: With a conditional recommendation different travellers may make different choices. Practitioners should present the risks and benefits of the intervention and help each traveller make a decision consistent with his/her values and preferences.
Conditional recommendation against	The committee believes that the majority of well-informed people would not want the recommended course of action, but a minority (perhaps a large minority) would. Implication for practitioners: With a conditional recommendation different travellers may make different choices. Practitioners should present the risks and benefits of the intervention and help each traveller make a decision consistent with his/her values and preferences.

Adapted from the GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations and GRADE guidelines 14 and 15 (40-42).

*The GRADE working group suggests that if a recommendation is "strong", then it is expected that 90% or more of informed individuals would choose (or not choose) the recommended course of action.

** The GRADE working group suggests that if a recommendation is "conditional", then it is expected that less than 90% of informed individuals would choose (or not choose) the recommended course of action.

CATMAT *Statement on International Travellers and Typhoid* – a welcome development

Neumann I[1,2], Carrasco-Labra A[1,3] and Guyatt G[1*]

1. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada
2. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago, Chile
3. Faculty of Dentistry, University of Chile, Santiago, Chile

* Corresponding author: guyatt@mcmaster.ca

An increasing number of organizations worldwide are updating their methods and standards to produce trustworthy clinical guidelines (1-6). In keeping with this welcome development, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) has used, for the first time, the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach to guideline development in its update of the *Statement on International Travellers and Typhoid* (7).

The merits of the GRADE approach include a highly structured, detailed, and transparent method for determining the appropriate level of confidence in estimates of intervention effects (8). Another key feature of the GRADE approach is the classification of recommendations as strong or weak. Strong recommendations should be applied to all or almost all the individuals in the relevant population and convey the message of "just do it". Weak (also called conditional) recommendations are sensitive to differences in peoples' values and preferences, and are therefore appropriate for most, but not all, relevant individuals. To determine the strength of the recommendation, guideline panels using the GRADE approach have to consider four factors: confidence in effect estimates, the balance between the benefits and harms, the end users' values and preferences, and – at least in some situations – resource utilization.

The updated CATMAT statement addresses one key clinical question: Should Canadian travellers use, or not use, typhoid vaccine? To address this question, CATMAT conducted a review of the evidence bearing on the impact of the available vaccines on the incidence of typhoid, and the associated morbidity and mortality. This is a well-framed clinical question that clearly and explicitly identifies the target population, the course of action under consideration, the relevant alternative, and the outcomes that are important to travellers.

The guideline authors conducted a systematic search and summarized the results of four randomized trials. They found no direct evidence regarding the effects of typhoid vaccination on morbidity and mortality, so the CATMAT recommendation was based on the effect of the vaccine on typhoid incidence.

In the GRADE approach, the evidence from randomized trials starts as "high confidence", but the confidence can be rated down if there are methodological limitations in the trials (risk of bias), imprecise or inconsistent results, systematic differences between the studied population and the target population (indirectness), or publication bias. One important limitation of the evidence available for the CATMAT statement was that the population included in the trials – people living in endemic areas – differed from the target population of the recommendation – Canadian travellers. Consequently, the CATMAT panel appropriately rated down the confidence from "high" to "moderate" because of indirectness.

The analysis conducted by the panel demonstrated that the use of typhoid vaccine versus no vaccine probably reduces the risk of clinical typhoid by ~50% (risk ratio 0.51; 95% confidence interval 0.42-0.62). However, given the low risk of typhoid in Canadian travellers (1/3,000 travellers for travel to South Asia; 1/50,000-100,000 for travel to Sub-Saharan Africa, North Africa and the Middle East, or South America; and < 1/300,000 for travel to the Caribbean and Central America), the absolute effect of typhoid vaccination is small to extremely small. On the

other hand, the absolute risk of adverse events is even smaller, and the burden of vaccination is probably not important for most travellers.

Finding no direct evidence regarding the preferences of travellers, the panel very commendably made its views about these preferences, and thus the threshold for vaccination, extremely explicit: the majority of Canadian travellers would consider the decrease in typhoid risk worth the cost and inconvenience of the vaccine if the absolute risk of typhoid were 1 in 10,000 or higher but not if the risk were less than this. Of the destinations considered, South Asia was the only region where the risk exceeded this threshold.

Failure to report explicitly the values and preferences used to develop the recommendation is the most common serious deficit in current practice guidelines. Very few panels make quantitative statements of the thresholds underlying their decisions. It is therefore highly commendable that the CATMAT panel did this.

Considering the confidence in effect estimates, the balance of benefits and harms, travellers' values and preferences, and the uncertainty regarding those preferences, the CATMAT panel issued two weak (conditional) recommendations: in favour of typhoid vaccine in Canadian travellers visiting South Asia but against its use in travellers visiting other destinations.

Compared with the previous statement produced 20 years ago, the updated CATMAT Statement on International Travellers and Typhoid reflects the major advances in the methods for developing clinical guidelines. Along with offering trustworthy recommendations regarding the use of typhoid vaccine in Canadian travellers, this work represents a model of how recommendations can be developed using the best available evidence with explicit acknowledgement of the importance of end users' values and preferences, and how they can be presented in a transparent and systematic way.

References

(1) World Health Organization. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization (WHO), 2012.

(2) U.S. Preventive Services Task Force. Grade definitions (2012). Available at: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/

(3) Grading guide. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

(4) Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Crowther M, Vandvik PO, Eikelboom JW, McDonagh MS, Lewis SZ, Gutterman DD, Cook DJ, Schünemann HJ. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):53S-70S.

(5) Institute of Medicine. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, editor(s). Clinical practice guidelines we can trust. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 2p.

(6) Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, Ventresca M, Brignardello-Petersen R, Laisaar KT, Kowalski S, Baldeh T, Zhang Y, Raid U, Neumann I, Norris SL, Thornton J, Harbour R, Treweek S, Guyatt G, Alonso-Coello P, Reinap M, Brozek J, Oxman A, Akl EA. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ. 2013 Dec 16. [Epub ahead of print]

(7) Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):380-2.

(8) Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6.

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

RMTC

Le 20 février 2014 • Volume 40-4
ISSN 1481-8531

À lire dans le présent numéro : Typhoïde

Quatre vaccins contre la typhoïde sont homologués au Canada. Soyez au courant des dernières recommandations sur le sujet dans le résumé de la récente déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). Et apprenez-en plus sur la méthode GRADE, qui évalue la qualité des données, les avantages et les préjudices, ainsi que les valeurs et les préférences des personnes. Cette méthode est de plus en plus utilisée par les comités consultatifs pour éclairer l'évolution des enjeux et l'évaluation des données probantes, et rendre transparentes ces même données ainsi que les valeurs qui sous-tendent ces recommandations.

Sommaire global

Résumé de la *Déclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde* du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) 62

Greenaway C, Schofield S, Henteleff A, Plourde P, Geduld J, Abdel-Motagally M et Bryson M au nom du CCMTMV

Éditorial

Déclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde : une évolution favorable de la part du CCMTMV 73

Neumann I, Carrasco-Labra A et Guyatt G

Quoi de neuf

Zaki S, Blau DM, Hughes JM, Nolte KB, Lynfield R, Carr W, Popovic T. CDC Grand Rounds: Discovering New Diseases via Enhanced Partnership Between Public Health and Pathology Experts *MMWR Weekly* 2014:63(06);121-126
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6306a1.htm?s_cid=mm6306a1_w (disponible en anglais seulement)

Liens utiles

Fièvre typhoïde : Conseils de santé aux voyageurs
http://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/maladies/typhoideDéclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde
http://publications.gc.ca/site/fra/460371/publication.html

Public Health Agency of Canada | Agence de la santé publique du Canada

Canada

Résumé de la *Déclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde* du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)

Greenaway C[1*], Schofield S[2], Henteleff A[3], Plourde P[4], Geduld J[5], Abdel-Motagally M[5] et Bryson M[5] au nom du CCMTMV

1. Département de microbiologie, Université McGill, Montréal (QC)
2. Ministère de la Défense nationale, Ottawa (ON)
3. Innovative Solutions – Health Plus, Winnipeg (MB)
4. Office régional de la santé de Winnipeg (MB)
5. Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (ON)

* Auteure-ressource : ca.greenaway@mcgill.ca

Résumé

Contexte : La fièvre typhoïde est une maladie entérique fébrile qui s'accompagne de symptômes variant de légers à potentiellement mortels. Les Canadiens la contractent généralement lors de voyages dans des pays où la maladie est endémique. Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) a formé un groupe de travail sur la typhoïde pour mettre à jour les recommandations en matière de typhoïde et de voyages internationaux. Le présent document résume la nouvelle déclaration concernant la typhoïde.

Méthodes : À la suite d'un examen systématique des études précédentes, des recommandations en matière de vaccin contre la typhoïde ont été élaborées à l'aide de la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), qui consiste à évaluer la qualité des données, les avantages et les préjudices, ainsi que les valeurs et les préférences des personnes. La recherche documentaire a essentiellement porté sur les examens systématiques de l'efficacité des vaccins contre la typhoïde et les études concernant le fardeau de la maladie, la pathogénie, les facteurs de risque et la prévention. D'autres recommandations ont été fondées sur l'analyse de la documentation récupérée et les avis d'experts.

Résultats : Les vaccins contre la typhoïde sont modérément efficaces (environ 50 %). Ils sont bien tolérés et présentent très peu de risques d'effets indésirables graves. Aucune étude n'a été trouvée sur l'efficacité des vaccins contre la typhoïde ou sur la morbidité ou la mortalité chez les voyageurs, mais des études ont été relevées sur les populations vivant dans des pays où la typhoïde est endémique. Chez les voyageurs, la destination de voyage est l'indicateur du risque de typhoïde le plus sûr et le plus constant, les voyages à destination de l'Asie du Sud étant les plus risqués. La confiance dans les estimations de l'effet pour d'autres facteurs de risque potentiels était très faible.

Recommandations : Le CCMTMV suggère que le vaccin antityphoïdique (Ty21a ou le vaccin polyosidique Vi) soit utilisé pour la plupart des voyageurs canadiens qui se rendent en Asie du Sud et non pour la plupart qui se rendent ailleurs. Les recommandations sont conditionnelles en raison de la confiance modérée dans l'estimation de l'effet. Dans le cas des destinations autres que l'Asie du Sud, les fournisseurs de vaccin doivent discuter des risques ainsi que des avantages et des préjudices de la vaccination avec les voyageurs et leur recommander de prendre des précautions d'hygiène de base.

Introduction

La fièvre typhoïde est une maladie entérique fébrile causée par la bactérie *Salmonella enterica enterica* sérotype Typhi (*Salmonella typhi*) (1;2). L'humain est le seul réservoir de cette maladie et l'exposition au pathogène causal se produit habituellement par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par les matières fécales d'une personne ayant contracté la maladie ou d'un porteur chronique (3;4). La prévention suppose la vaccination, une bonne hygiène personnelle et la prise de précautions avant de consommer de l'eau et des aliments.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il y a 21 millions de cas de typhoïde chaque année dans le monde et que de 210 000 à 840 000 personnes en meurent (5;6). Dans les pays où la maladie est endémique, les infrastructures sanitaires déficientes facilitent la transmission (7). La plupart des cas et des décès (plus de 90 %) surviennent dans les pays d'Asie, surtout de l'Asie du Sud (5). Dans les pays à revenu élevé, l'incidence est faible (moins de 15 personnes sur 100 000 annuellement) (1;3;8) et la maladie est généralement contractée lors de voyages (9-12).

L'évolution clinique de la typhoïde varie d'une maladie légère (fièvre de faible grade) à une maladie systémique grave et potentiellement mortelle (2;3). Le taux de létalité est d'environ 10 % chez les cas non traités dans les pays à faible revenu, mais inférieur à 1 % chez les patients qui reçoivent des soins dans les pays à revenu élevé (13-17).

Le CCMTMV donne de façon continue à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils opportuns de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. Le présent document résume la déclaration du CCMTMV concernant *les voyageurs internationaux et la typhoïde* qui présente une description complète des données probantes et des recommandations (18).

Méthodes

Cette déclaration du CCMTMV est la première à utiliser la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) pour formuler des recommandations (19). Cette nouvelle méthode évalue la qualité des données probantes et le poids des recommandations dans les lignes directrices qu'utilisent de nombreux organismes internationaux.

Recherches documentaires et résultats

Un cadre analytique définissant des mesures cliniques de prévention (interventions) contre la typhoïde ainsi que les facteurs de risque liés à la maladie a été élaboré. Des questions clés visant à définir l'ampleur des avantages et des préjudices ont été élaborées, en plus de la question clé « PICO » (population of interest [population d'intérêt], intervention [intervention], comparison [comparaison] et outcome [issue]) suivante :

Chez les voyageurs canadiens, est-ce que le vaccin contre la typhoïde diminue l'incidence et les taux de morbidité et de mortalité associés à la maladie?

Au Canada, deux types de vaccins contre la typhoïde sont homologués : un vaccin vivant oral (Ty21a) et des vaccins polyosidiques Vi injectables (**Tableau 1**). Seules les données probantes sur ces types de vaccins ont été examinées.

Des ouvrages pertinents ont été trouvés au moyen de recherches dans les bases de données électroniques Ovid MEDLINE et Embase avec les termes « fièvre typhoïde » et « voyage ». Les recherches ont porté sur des publications du 1er janvier 2000 au 14 août 2012. De plus, des recherches ont été effectuées dans la base de données des examens systématiques Cochrane pour repérer tous les documents contenant le terme « typhoïde » publiés depuis la création de la base de données jusqu'en juillet 2012, inclusivement. Pour l'ensemble des recherches, seuls les articles en français ou en anglais ont été retenus.

Les examens systématiques portant sur l'efficacité des vaccins contre la typhoïde étaient particulièrement recherchés. Des études portant sur les sujets suivants ont également été retenues : le fardeau de la maladie (incidence, morbidité, mortalité, hospitalisations), particulièrement pour les voyageurs; la pathogénie de la maladie; les facteurs de risque propres à la population (âge, visites à des amis ou à de la famille); les facteurs de risque liés à l'itinéraire (destination, durée du voyage); l'efficacité des mesures de prévention (assainissement et hygiène); le traitement ou prise en charge de la maladie.

Tableau 1 : Vaccins contre la typhoïde autorisés au Canada

Vaccin	Vaccins polysaccharidiques capsulaires à administration parentérale (Typh-I)	Vaccin vivant atténué à administration orale (Typh-O)	Vaccin combiné
Nom commercial	Typhim Vi® (20) (Sanofi Pasteur) TYPHERIX® (21) (GlaxoSmithKline Inc)	Vivotif® (gélules) (22) (Crucell Switzerland Ltd.)	ViVAXIM® (23) (Sanofi Pasteur) (vaccin combiné polyosidique Vi purifié et hépatite A inactivé)
Approuvé pour les personnes suivantes	Enfants de plus de 2 ans	Adultes et enfants de plus de 5 ans	Jeunes de 16 ans et plus
La protection commence	14 jours après la vaccination	7 jours après la vaccination	14 jours après la vaccination
Dose	0,5 mL	4 gélules gastro-résistantes 1 jour sur 2	1,0 mL
Voie d'administration	Une seule injection intramusculaire	Série de doses orales	Une seule injection intramusculaire
Contre-indications	Une réaction locale ou systémique grave à une dose précédente du vaccin.	Personnes hypersensibles à un composant du vaccin ou de la gélule gastro-résistante. Personnes souffrant d'une maladie gastro-intestinale aiguë ou d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le vaccin ne devrait pas être administré aux personnes dont la réponse humorale ou à médiation cellulaire est déficiente en raison d'une immunodéficience acquise ou congénitale, y compris par suite de traitements avec des médicaments immunosuppresseurs ou antimitotiques.	Réaction d'hypersensibilité systémique connue à un composant du vaccin ViVAXIM® ou réaction antérieure potentiellement mortelle après l'administration du vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants.
Interactions médicamenteuses	Aucune interaction connue.	Antibiotiques : Le vaccin Ty21a doit être administré 3 jours avant de commencer un traitement par sulfonamide ou à d'autres antibiotiques. Exceptions pour certains antibiotiques : La chloroquine, la méfloquine et la malarone n'influent pas sur la réaction immunitaire au vaccin Ty21A et peuvent être administrées à n'importe quel intervalle. Lorsque tout autre médicament antipaludique est utilisé, le vaccin Vivotif® doit être administré 3 jours avant la prophylaxie antipaludique.	

Vaccin	Vaccins polysaccharidiques capsulaires à administration parentérale (Typh-I)	Vaccin vivant atténué à administration orale (Typh-O)	Vaccin combiné
Effets indésirables	Typhim Vi® : Douleur au site d'injection, œdème, rougeur, maux de tête et malaise (20). TYPHERIX® : Douleur au site d'injection, fièvre, maux de tête, douleurs généralisées, malaise, nausées et démangeaisons. Ces réactions légères se produisent chez moins de 10 % des personnes vaccinées (21).	Les effets indésirables sont peu fréquents et peu sévères; nausées, douleurs abdominales, maux de tête, fièvre, diarrhée, vomissements et éruption cutanée.	ViVAXIM® Douleur, œdème ou érythème au site d'injection, myalgie, maux de tête, fièvre, malaise, nausées et diarrhée (23).
Efficacité de l'immunosuppression	Les sujets immunodéprimés (à la suite d'une maladie ou d'un traitement) peuvent ne pas avoir la réaction immunitaire prévue.		
Revaccination[a]	TyphimVi – tous les 3 ans TYPHERIX® – tous les 3 ans	Vivotif® – tous les 7 ans[b]	Hépatite A – Rappel avec une dose unique du vaccin inactivé contre l'hépatite A de 6 à 36 mois après la dose initiale pour une protection à long terme. Typhoïde – Revaccination avec une dose unique du vaccin polyosidique Vi purifié au cours des 3 années qui suivent le premier vaccin, au plus tard.
Interchangeabilité	Bien qu'il n'existe aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins contre la typhoïde, on suppose que n'importe laquelle des préparations vaccinales disponibles peut être administrée pour une revaccination, et ce, peu importe le vaccin administré au départ.		
Innocuité pendant la grossesse	Aucun des vaccins contre la typhoïde n'a fait l'objet d'études d'innocuité pendant la grossesse. Par conséquent, les avantages et les effets indésirables potentiels d'un vaccin doivent être soigneusement soupesés avant que ce vaccin soit administré aux femmes enceintes. Un vaccin ne doit être administré durant la grossesse que s'il y a un risque élevé d'infection. Il ne devrait pas y avoir d'effets indésirables avec les vaccins polyosidiques purifiés.		

Sources: (20-23)

[a]La revaccination doit avoir lieu lorsque les sujets continuent d'être à risque en raison d'une exposition répétée ou permanente. Dans le cadre de l'examen systématique Cochrane, des données indiquaient qu'une séroprotection était assurée jusqu'à 3 ans après l'immunisation dans les populations où la typhoïde est endémique et que la protection offerte par le vaccin Ty21a se prolongeait pendant 7 ans (24). Il n'existe aucune donnée sur la prolongation de la protection chez les voyageurs.

[b]Le CCMTMV est conscient que le livre jaune du Centers for Disease Control and Prevention, qui offre aux voyageurs internationaux des renseignements en matière de santé (version 2012), recommande de redonner le vaccin vivant oral atténué Ty21a tous les 5 ans, mais la déclaration du Comité recommande de revacciner tous les 7 ans, conformément à la directive de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada.

Évaluation des données probantes

Tous les détails sur la méthodologie GRADE sont décrits ailleurs (25). Brièvement, l'approche GRADE évalue la qualité des données probantes relatives à des résultats cliniques précis entre les études, et non étude par étude, en soulignant les défauts liés à la méthodologie, à la cohérence ainsi qu'à la généralisabilité des résultats et de l'efficacité démontrée du traitement (26;27). L'approche GRADE tient compte de l'équilibre entre les avantages (efficacité) et les inconvénients des vaccins contre la typhoïde, du niveau de confiance dans l'estimation de l'effet de la vaccination (élevé, modéré, faible ou très faible) et de ce que l'on croit être les valeurs et les préférences

des voyageurs. Le système GRADE a donc servi à évaluer la qualité des études portant sur l'efficacité du vaccin contre la typhoïde, les effets indésirables du vaccin et les risques de typhoïde par région de destination. Les résultats ont ensuite été regroupés dans un profil de données probantes et un tableau sommaire des résultats (18).

Dans la présente déclaration, les recommandations sont exprimées sous forme de fortes recommandations ou de recommandations conditionnelles, telles que décrites dans l'Annexe. Cette terminologie n'est pas employée dans les autres recommandations pour lesquelles l'approche GRADE n'a pas été utilisée. Ces recommandations ont été fondées sur l'évaluation des ouvrages pertinents et des avis d'experts.

Résultats

Au total, 147 articles répondant aux critères linguistiques et aux critères de pertinence ont fait l'objet d'évaluation. Nous avons découvert deux autres études sur le risque de base (28;29) après l'examen documentaire initial.

Efficacité du vaccin

Aucune étude portant sur l'efficacité du vaccin contre la typhoïde chez les voyageurs ou sur la réduction des taux de morbidité et de mortalité associée au vaccin dans cette population n'a été trouvée. Toutes les études retenues portant sur l'efficacité du vaccin ont été menées au sein de populations vivant dans des pays où la typhoïde est endémique. Dans le cadre d'un examen systématique réalisé en 2006 par la Cochrane Collaboration, 17 essais randomisés ou quasi randomisés (30) sur le vaccin contre la typhoïde chez des résidents de régions où la typhoïde est endémique ont fait l'objet d'une évaluation. Trois autres essais cliniques contrôlés randomisés ou quasi randomisés qui ont été publiés après l'examen systématique ont également été ajoutés à cette analyse (31-33)

Lorsque le résultat était exprimé comme un risque cumulatif de typhoïde sur 3 ans, on a observé que les personnes recevant un vaccin contre la typhoïde (Ty21a ou polyosidique Vi) étaient beaucoup moins susceptibles de contracter la fièvre typhoïde que les personnes n'ayant pas reçu de vaccin (risque relatif, intervalle de confiance de 95 % = 0,51, de 0,42 à 0,62). Lorsque le même risque cumulatif était présenté pour une période de 2 ans, le risque relatif était plus faible, soit de 0,43 (de 0,34 à 0,54). Lorsque le risque était présenté selon le type de vaccin, les estimations variaient entre un risque relatif de 0,34 (de 0,19 à 0,60) pour le vaccin Ty21a, après une période de suivi de 2 ans, et un risque relatif de 0,53 (de 0,43 à 0,54) pour le vaccin Ty21a, après une période de suivi de 3 ans. Le vaccin polyosidique Vi avait une efficacité intermédiaire à ces valeurs. L'efficacité du vaccin pour différents groupes d'âge a été évaluée séparément par type de vaccin, puisque les résultats avaient été déclarés selon différentes stratifications d'âge. Pour les deux types de vaccin, l'estimation du risque relatif était plus faible chez les personnes plus âgées que chez les personnes plus jeunes. Toutefois, l'écart entre les deux groupes n'était pas significatif.

Les estimations de l'effet ne présentaient pas un risque sérieux de biais, mais elles ont quand même été évaluées à la baisse en raison de leur caractère indirect, car elles incluaient seulement des résidents de régions où la typhoïde est endémique (pas des voyageurs) et se limitaient souvent à des groupes d'âge plus jeunes. La confiance était modérée dans l'estimation de l'effet pour l'efficacité des vaccins. Aucune donnée concernant l'effet des vaccins contre la typhoïde sur les taux de morbidité et de mortalité n'a été trouvée.

Effets indésirables associés aux vaccins

D'après les données des essais cliniques, les effets indésirables associés aux vaccins contre la typhoïde sont généralement légers et ne sont pas très différents des effets observés dans les groupes témoins pour ce qui est de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée, des maux de tête, des éruptions cutanées et de l'érythème. Avec le vaccin polyosidique Vi, les sujets ressentaient plus souvent une douleur au site d'injection (risque relatif = 3,68; intervalle de confiance de 1,96 à 6,93). Avec le vaccin gastro-résistant Ty21a, il y avait plus de risques d'effets indésirables légers (risque relatif = 1,78; intervalle de confiance variant entre 1,08 et 2,95) (30) et de nausées ou de douleurs abdominales (risque relatif = 2,13; intervalle de confiance variant entre 1,33 et 3,41). Selon ces

données, il a été estimé qu'il y aurait un effet indésirable de douleur pour une personne sur 13 recevant le vaccin polyosidique Vi, et de légères nausées et douleurs abdominales pour une personne sur 18 et 31 personnes, respectivement, recevant le vaccin Ty21a.

Facteurs de risque

L'indicateur du risque de typhoïde le plus sûr et le plus constant chez les voyageurs est la destination. Le risque estimatif de contracter la typhoïde lors d'un voyage est d'environ 1 voyageur sur 3 000 pour les déplacements en Asie du Sud (risque élevé), de 1 voyageur sur 50 000 à 100 000 pour les déplacements en Afrique subsaharienne, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Amérique du Sud (risque intermédiaire) et de moins de 1 voyageur sur 300 000 pour les déplacements dans les Caraïbes et en Amérique centrale (risque faible). L'Asie du Sud est définie comme l'Afghanistan, le Bangladesh, le Bhoutan, l'Inde, le Népal, les Maldives, le Pakistan et le Sri Lanka. La grande majorité (90 % et plus) des cas de typhoïde chez les voyageurs s'étant rendus dans ces pays provenait de l'Inde, du Pakistan et du Bangladesh.

La confiance dans les estimations préliminaires des risques de typhoïde selon la destination a diminué (de élevée à modérée) en raison du risque de biais attribuable à la possibilité d'une sous-constatation des cas et d'imprécisions (c.-à-d. d'une incapacité à calculer les intervalles de confiance en raison de l'insuffisance des données sur les dénominateurs stratifiés).

Plusieurs études ont révélé que les enfants qui voyagent, les personnes qui rendent visite à des amis ou à de la famille, l'achlorhydrie ou tout traitement de réduction de l'acidité gastrique, et les longs voyages sont d'autres facteurs qui augmentent les risques de typhoïde du voyageur. On ne sait pas clairement dans quelle mesure ces facteurs, en plus de la destination de voyage, contribuent aux risques.

Valeurs et préférences

Il a été démontré que le vaccin contre la typhoïde offre un bon rapport coût/efficacité pour les résidents de certaines régions où la maladie est endémique (34;35). Cependant, les risques cumulatifs sont beaucoup plus importants au sein des populations résidentes, et il n'est pas pertinent d'extrapoler le rapport coût/efficacité aux voyageurs qui payent leur propre vaccin. Aucune étude n'a été trouvée sur les valeurs et les préférences des voyageurs ou sur la « volonté de payer » le coût du vaccin contre la typhoïde (36) ou d'autres vaccins associés aux voyages. En l'absence de données, il a été estimé que la majorité des voyageurs canadiens considéreraient qu'il vaut la peine de débourser pour le vaccin contre la typhoïde et d'en subir les désagréments lorsque le risque de contracter la typhoïde est estimé à plus de 1 voyageur sur 10 000, même si, au niveau individuel, d'autres facteurs de risque peuvent venir influer sur cette décision.

Antimicrobiens

L'OMS considère que les fluoroquinolones sont les médicaments de première intention pour le traitement de la typhoïde (37;38). Les examens systématiques Cochrane réalisés en 2011 ont révélé qu'il y avait moins d'échecs cliniques avec les fluoroquinolones qu'avec le chloramphénicol, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'amoxicilline et l'ampicilline (37). Lorsque l'efficacité des quinolones était comparée à celle d'autres agents, notamment les céphalosporines (ceftriaxone et céfixime) ou l'azithromycine, les résultats cliniques semblaient être similaires dans la plupart des études. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée puisque la plupart des données provenaient de petites études moins importantes et que les tendances de résistance variaient d'une région à l'autre, ainsi qu'au fil du temps. Lorsque vient le temps de décider du traitement empirique optimal contre la typhoïde, les profils de résistance aux antibiotiques observés dans les pays de destination doivent être pris en considération (3;39). La prévalence croissante de la résistance des isolats *Salmonella typhi* d'Asie à la fluoroquinolone est particulièrement importante (37).

Interventions en matière d'hygiène

Certaines mesures (comme se laver les mains et éviter les aliments à risque élevé) comportent très peu ou pas de risques, de désagréments ou de coûts, et elles démontrent des avantages indirects appréciables en ce qui concerne la réduction de l'incidence de la typhoïde (38).

Vaccin contre la typhoïde et Salmonella paratyphi

La fièvre paratyphoïde causée par la bactérie *Salmonella enterica* sérotypes Paratyphi A, B et C est une maladie systémique présentant des caractéristiques cliniques impossibles à distinguer de la fièvre typhoïde. Le fardeau mondial annuel de la maladie, estimé à 5,4 millions de cas, pourrait augmenter (6), tout comme la prévalence de la résistance aux antibiotiques et le nombre de cas de typhoïde du voyageur. Il est peu probable que les vaccins Vi injectables offrent une protection contre la fièvre paratyphoïde, car le vaccin ne peut inciter la formation d'anticorps à partir d'un antigène qui n'est pas présent dans *S. paratyphi* A et B. Au contraire, le vaccin Ty21a favorise la formation de sérum et d'anticorps des muqueuses à partir de *S. typhi* O et H, et d'autres antigènes aussi présents dans *S. paratyphi*. Toutefois, les données actuelles obtenues ne sont pas suffisantes pour recommander le vaccin oral contre la typhoïde (Ty21a) pour une protection contre la fièvre paratyphoïde.

Recommandations et conclusion

Le risque de typhoïde pour les voyageurs est généralement faible et varie selon les régions. Il est plus élevé pour les voyageurs à destination de l'Asie du Sud. Le faible risque de typhoïde, combiné à l'efficacité moyenne du vaccin, signifie que les avantages de la vaccination sont limités (efficacité d'environ 50 %); les vaccins offrent cependant un bon profil d'innocuité. Après avoir examiné toutes les données probantes et pris en considération l'efficacité des vaccins, les risques de typhoïde et le profil d'innocuité, le CCMTMV suggère qu'un vaccin contre la typhoïde (Ty21a ou vaccin polyosidique Vi) soit administré à la majorité des personnes qui voyagent en Asie du Sud et non à celles qui se rendent dans d'autres régions endémiques (**Tableau 2**). Les recommandations sont conditionnelles en raison de la confiance modérée dans l'estimation de l'effet.

Tableau 2 : Recommandations en matière d'administration des vaccins contre la typhoïde aux voyageurs canadiens

Vaccin contre la typhoïde	
Suggestions du CCMTMV :	• Administrer un vaccin contre la typhoïde (Ty21a ou vaccin polyosidique Vi) aux voyageurs canadiens qui se rendent en Asie du Sud *. ***Recommandation conditionnelle, confiance modérée dans l'estimation de l'effet.*** • Ne pas administrer un vaccin contre la typhoïde (Ty21a ou vaccin polyosidique Vi) aux voyageurs canadiens qui partent pour des destinations autres que l'Asie du Sud. ***Recommandation conditionnelle contre la vaccination, confiance modérée dans l'estimation de l'effet.***
	*Dans le cas des destinations autres que l'Asie du Sud, d'autres facteurs associés aux risques de contracter la typhoïde lors d'un voyage pourraient influer sur les décisions concernant la vaccination contre la typhoïde. Le fournisseur doit discuter des facteurs de risque connexes ainsi que des avantages et des préjudices prévus de la vaccination avec le voyageur.
« Meilleures pratiques » ou recommandations relevant du « simple bon sens »	
Suggestions du CCMTMV :	• Les professionnels de la santé devraient recommander aux voyageurs de prendre des précautions d'hygiène de base avant de consommer de l'eau et des aliments. • Le fournisseur de vaccin doit discuter des avantages et des préjudices (y compris le coût financier) de la vaccination avec le voyageur et l'aider à prendre une décision qui respecte ses valeurs et ses préférences.

Vaccin contre la typhoïde	
	• Bien qu'il semble avoir été démontré que le vaccin Ty21a protège contre la paratyphoïde, cela ne suffit pas à recommander l'administration de ce vaccin (utilisation non autorisée) à cette fin. • Les fluoroquinolones sont le médicament de première intention de choix pour le traitement de la typhoïde, mais il faut tenir compte des schémas de résistance aux antimicrobiens dans le pays de voyage pour le choix du traitement empirique.

References

(1) Bhutta ZA. Typhoid fever: current concepts. *Infect Dis Clin Pract*; sept. 2006;14(5):266-72.

(2) Organisation mondiale de la Santé. *International travel and health.* Italie : Organisation mondiale de la Santé; 2011.

(3) American Public Health Association. *Control of communicable diseases manual*, 19e édition (Heymann,DL., dir. – 19e éd.) Washington: American Public Health Association; 2008.

(4) Thaver D, Zaidi A, Critchley J, Azmatullah A, Madni S et Bhutta Z. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4 CD004530.

(5) Crump JA, Luby SP et Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ*; mai 2004;82(5):346-53.

(6) Crump JA et Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis* 2010; 15 jan.;50(2):241-6.

(7) Luxemburger C, Duc CM, Lanh MN, Wain J, Hien TT, Simpson JA *et al.* Risk factors for typhoid fever in the Mekong delta, southern Viet Nam: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95(1):19-23.

(8) Connor BA et Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fevers in travellers. *Lancet Infect Dis*; oct. 2005;5(10):623-8.

(9) Gupta SK, Medalla F, Omondi MW, Whichard JM, Fields PI, Gerner-Smidt P *et al.* Laboratory-based surveillance of paratyphoid fever in the United States: travel and antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis*; 1e juin 2008;46(11):1656-63.

(10) Keddy KH, Smith AM, Sooka A, Ismail H et Oliver S. Fluoroquinolone-resistant typhoid, South Africa. *Emerg Infect Dis*; mai 2010;16(5):879-80.

(11) Luxemburger C et Dutta AK. Overlapping epidemiologies of hepatitis A and typhoid fever: the needs of the traveler. *J Travel Med*; avr. 2005;12(Suppl 1):S12-S21.

(12) Steele D. The importance of generating evidence on typhoid fever for implementing vaccination strategies. *J Infect Dev Ctries*; 30 août 2000;2(4):250-2.

(13) Mermin JH, Townes MJ, Gerber M, Dolan N, Mintz ED et Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994. *Arch Intern Med*; 23 mars 1998;158(6):633-8.

(14) Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J *et al.* Typhoid fever in the United States, 1999-2006. *JAMA*; 26 août 2009;302(8):859-65.

(15) Gil R, Alvarez JL, Gomez C, Alvaro A et Gil A. Epidemiology of typhoid and paratyphoid fever hospitalizations in Spain (1997-2005). *Hum Vaccin*; juin 2009;5(6):420-4.

(16) Delmas G, Vaillant V, Jourdan N, Hello S., Weill F-X et Valk H. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 et 2009. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire;* 2011;2(25 janvier 2011):9-13.

(17) Stuart BM et Pullen RL. Typhoid: clinical analysis of three hundred and sixty cases. *Arch Intern Med*; déc. 1946;78(6):629-61.

(18) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Statement on International Travellers and Typhoid*. 2014.http://publications.gc.ca/site/fra/460371/publication.html

(19) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P et Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*; avril 2011;64(4):380-2.

(20) sanofi pasteur. *Typhim Vi Product Monograph*. Sanofi Pasteur Limited; 2005.

(21) GlaxoSmithKline Inc. *Typherix Product Monograph*. GlaxoSmithKline Inc; 2011.

(22) Crucell Switzerland LTD. *Vivotif® Product Monograph*. 2010.

(23) sanofi pasteur. *ViVaxim Product Monograph*. Sanofi Pasteur Limited; 2010.

(24) Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, San MO, Ortiz E et Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated Salmonella typhi live oral vaccine. *Vaccine*; 1999;17:S22-S27.

(25) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* avril 2011;64(4):401-6.

(26) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R *et al.* GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*; 18 mai 2012.

(27) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P *et al.* GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*; déc. 2011;64(12):1311-6.

(28) Baaten GG, Sonder GJ, Van Der Loeff MF, Coutinho RA et Van Den Hoek A. Fecal-orally transmitted diseases among travelers are decreasing due to better hygienic standards at travel destination. *J Travel Med*; sept. 2010;17(5):322-8.

(29) Keller A, Frey M, Schmid H, Steffen R, Walker T et Schlagenhauf P. Imported typhoid fever in Switzerland, 1993 to 2004. *J Travel Med;* 2008;15(4):248-51.

(30) Fraser A, Goldberg E, Acosta CJ, Paul M et Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever (Review). *Cochrane Database Syst Rev*; 2007;3 CD001261.

(31) Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, Ganguly NK, Ali M, Manna B *et al.* A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Engl J Med*; 23 juil. 2009;361(4):335-44.

(32) Zhou WZ, Koo HW, Wang XY, Zhang J, Park JK, Zhu F *et al.* Revaccination with locally-produced Vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. *Pediatr Infect Dis J* ; nov. 2007;26(11):1001-5.

(33) Khan MI, Soofi SB, Ochiai RL, Habib MA, Sahito SM, Nizami SQ *et al.* Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. *Vaccine*; 3 août 2012;30(36):5389-95.

(34) Cook J, Sur D, Clemens J et Whittington D. Evaluating investments in typhoid vaccines in two slums in Kolkata, India. *J Health Popul Nutr*; déc. 2009;27(6):711-24.

(35) Cook J, Jeuland M, Whittington D, Poulos C, Clemens J, Sur D *et al.* The cost-effectiveness of typhoid Vi vaccination programs: calculations for four urban sites in four Asian countries. *Vaccine*; 25 nov. 2008;26(50):6305-16.

(36) Whittington D, Sur D, Cook J, Chatterjee S, Maskery B, Lahiri M *et al.* Rethinking Cholera and Typhoid Vaccination Policies for the Poor: Private Demand in Kolkata, India. *World Development* 2009;37(2): 399-409.

(37) Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, Garner P, Sinclair D, Olliaro PL *et al.* Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD004530.

(38) Organisation mondiale de la Santé. *Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever*. 2003.

(39) Organisation mondiale de la Santé. Typhoid vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;6(83):49-60.

(40) Schunemann HJ, Brozek J et Oxman AD (dir.) *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Version 3.2 [mise à jour mars 2009]. 2009. The GRADE Working Group.

(41) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y *et al*. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*; juillet 2013;66(7):719-25.

(42) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA *et al*. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*; juil. 2013;66(7):726-35.

Remerciements

Le CCMTMV reconnaît et apprécie la contribution du D[r] Gordon Guyatt, professeur éminent de médecine, Université McMaster, soutien à la méthodologie GRADE.

Membres du CCMTMV : D[re] A. McCarthy (présidente), D[re] A. Boggild, D[r] J. Brophy, D[r] Y. Bui, D[re] M. Crockett, D[r] W. Ghesquiere, D[re] C. Greenaway, M[me] A. Henteleff, D[r] M. Libman et D[r] P. Teitelbaum.

Membres de liaison : D[r] C. Hui (Société canadienne de pédiatrie) et D[r] G. Brunette (Centers for Disease Control and Prevention [É.-U.]).

Membres d'office : D[r] P. MacDonald (Division des médicaments anti-infectieux, Santé Canada), D[r] M. Tepper (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale), D[r] P. Charlebois (Centre des services de santé des Forces canadiennes, ministère de la Défense nationale) et D[r] S. Schofield (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale).

Membre émérite : D[r] C. W. L. Jeanes.

Déclaration de conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Annexe

Catégories de recommandation	
Fortement* recommandée	Le Comité pense que toutes ou presque toutes les personnes bien informées seraient favorables au plan d'action recommandé et seulement un petit nombre ne le serait pas. Implications pour les professionnels de la santé : Le rapport d'équilibre entre les risques et les avantages est tel que la plupart des voyageurs choisiraient l'intervention.
Fortement non recommandée	Le Comité pense que toutes ou presque toutes les personnes bien informées ne seraient pas favorables au plan d'action recommandé et seulement un petit nombre le serait. Implications pour les professionnels de la santé : Le rapport d'équilibre entre les risques et les avantages est tel que la plupart des voyageurs ne choisiraient pas l'intervention.
Recommandation conditionnelle en faveur**	Le Comité pense que la majorité des personnes bien informées seraient favorables au plan d'action recommandé, mais qu'une minorité (peut-être une grande minorité) ne le serait pas. Implications pour les professionnels de la santé : Une recommandation conditionnelle pourrait inciter les voyageurs à faire différents choix. Les professionnels de la santé doivent présenter aux voyageurs les risques et les avantages de l'intervention et les aider à prendre une décision qui est compatible avec leurs valeurs et leurs préférences.
Recommandation conditionnelle contre**	Le Comité pense que la majorité des personnes bien informées ne seraient pas favorables au plan d'action recommandé, mais qu'une minorité (peut-être une grande minorité) le serait. Implications pour les professionnels de la santé : Une recommandation conditionnelle pourrait inciter les voyageurs à faire différents choix. Les professionnels de la santé doivent présenter aux voyageurs les risques et les avantages de l'intervention et les aider à prendre une décision compatible avec leurs valeurs et leurs préférences.

Adapté du guide de classification de la qualité des données probantes et du poids des recommandations GRADE, et des lignes directrices 14 et 15 de la méthodologie GRADE (40-42).

*Le groupe de travail GRADE semble indiquer que, lorsqu'une recommandation « forte », il s'attend à ce que 90 % ou plus des personnes informées choisissent (ou non) le plan d'action recommandé.

**Le groupe de travail GRADE semble indiquer que, lorsqu'une recommandation est « conditionnelle », il s'attend à ce que moins de 90 % des personnes informées choisissent (ou non) le plan d'action recommandé.

Déclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde : une évolution favorable de la part du CCMTMV

Neumann I[1,2], Carrasco-Labra A[1,3] et Guyatt G[1*]

1. Département d'épidémiologie clinique et de biostatistique, Université McMaster, Hamilton (Canada)
2. Département de médecine interne, École de médecine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago (Chili)
3. Faculté d'art dentaire, Université du Chili, Santiago (Chili)

* Auteure-ressource : guyatt@mcmaster.ca

De plus en plus d'organisations dans le monde mettent à jour leurs méthodes et normes pour pouvoir élaborer des lignes directrices cliniques fiables (1-6). Fidèle à cette évolution favorable, le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) a pour une première fois utilisé la méthode GRADE pour enrichir ses lignes directrices à l'occasion de la mise à jour de sa *Déclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde*. Cette méthode de cotation de la qualité des données probantes englobe la collecte et la synthèse des connaissances ainsi que la formulation de recommandations (GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (7).

Le bien-fondé de la méthode GRADE? Une démarche hautement structurée, détaillée et transparente visant à déterminer le niveau approprié de confiance dans l'estimation des effets d'intervention (8). Cette méthode se caractérise également par son classement : il peut s'agir soit de fortes, soit de faibles recommandations. Une forte recommandation devrait s'appliquer à pratiquement toutes les personnes de la population pertinente et transmettre la consigne « Faites-le, un point c'est tout ». Une faible recommandation (également appelée conditionnelle) tient compte des variations dans les valeurs et préférences des gens, d'où son application possible pour la plupart des personnes pertinentes – mais pas pour toutes. Pour déterminer le degré d'une recommandation, les groupes d'experts de lignes directrices qui ont recours à la méthode GRADE doivent tenir compte de quatre facteurs : la confiance dans l'estimation des effets, l'équilibre bienfaits/préjudices, les valeurs et préférences des utilisateurs finaux et – du moins dans certaines situations – l'utilisation des ressources.

La dernière version de la déclaration du CCMTMV met en évidence une question clinique de première importance : les voyageurs canadiens devraient-ils, oui ou non, se faire vacciner pour la typhoïde? Pour y répondre, le CCMTMV a effectué un examen des données probantes ayant trait à l'effet des vaccins disponibles sur l'incidence de la typhoïde, et sur la morbidité et la mortalité connexes. Il s'agit là d'une question clinique bien structurée qui délimite bien un certain nombre d'éléments : population cible, plan d'action à l'étude, solution de rechange pertinente et résultats qui pourraient peser lourd pour les voyageurs.

Les auteurs de lignes directrices ont effectué une recherche systématique, puis résumé les résultats de quatre essais randomisés. Ils n'ont pas trouvé de données probantes quant aux effets de la vaccination contre la typhoïde sur la morbidité et la mortalité. Le CCMTMV a donc formulé sa recommandation en fonction de l'effet du vaccin sur l'incidence de la maladie.

Dans la méthode GRADE, les données probantes issues des essais randomisés sont d'emblée classées selon un « niveau de confiance élevé ». Cette attribution peut toutefois être évaluée à la baisse en raison d'un certain nombre de facteurs : limitations d'ordre méthodologique (risque de biais), résultats imprécis ou contradictoires, variations systématiques entre la population étudiée et la population cible (effet indirect) ou biais de publication des résultats. Voici une importante limitation que comportaient les données probantes disponibles pour l'élaboration de la déclaration du CCMTMV : la population comprise dans les essais (des personnes demeurant dans des régions endémiques) différait de la population cible visée par la recommandation – c'est-à-dire les

voyageurs canadiens. Comme il se devait, le groupe d'experts du CCMTMV a donc évalué la confiance à la baisse pour la situer à « modérée » en raison de l'effet indirect.

L'analyse effectuée par le groupe d'experts a démontré que l'utilisation du vaccin contre la typhoïde, par rapport à aucun vaccin, réduit probablement le risque de typhoïde clinique de ~50 % (rapport de risque de 0,51; intervalle de confiance de 95 % 0,42-0,62). Toutefois, vu le faible risque de cette maladie chez les voyageurs canadiens (1/3 000 personnes ayant voyagé en Asie du Sud; 1/50 000-100 000 en Afrique subsaharienne, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Amérique du Sud; et moins de 1/300 000 dans les Caraïbes ou en Amérique centrale), l'effet absolu de la vaccination contre la typhoïde est faible, voire très faible. Par ailleurs, le risque absolu d'effets indésirables est encore plus mince, alors que le fardeau de la vaccination n'est probablement pas important pour la plupart des voyageurs.

Faute de disposer de données probantes directes en ce qui a trait aux préférences des voyageurs, le groupe d'experts – de manière fort louable –a rendu très explicites ses vues sur ces préférences, et du même coup sur le seuil de vaccination à adopter : la majorité des voyageurs canadiens estimeraient qu'une réduction du risque de typhoïde en vaut la peine, malgré le coût et l'inconvénient du vaccin, si le risque absolu de la maladie était égal à, ou supérieur à, 1 pour 10 000 personnes, mais pas si le risque était en deçà. Parmi les destinations examinées, l'Asie du Sud était la seule région où un tel risque pour le voyageur dépassait ce seuil.

Un problème fort épineux pour l'élaboration des lignes directrices de pratiques courantes, c'est l'incapacité d'expliciter les valeurs et préférences devant servir à la formulation d'une recommandation. Aussi, fort peu de groupes d'experts énoncent des déclarations quantitatives concernant les seuils sous-jacents à leurs décisions. Dans ces circonstances, soyons donc très reconnaissants à l'endroit du groupe d'experts du CCMTMV pour avoir agi ainsi.

Compte tenu de certains facteurs (confiance dans l'estimation des effets, équilibre bienfaits/préjudices, valeurs et préférences des voyageurs, incertitudes quant à ces préférences), le groupe d'experts a émis deux faibles recommandations (conditionnelles) : une *favorable* à la vaccination contre la typhoïde pour les Canadiens voyageant en Asie du Sud, et une *non favorable* pour les voyageurs d'autres destinations.

En regard de la précédente déclaration qui remonte à une vingtaine d'années, la mise à jour, par le CCMTMV, de la Déclaration concernant les voyageurs internationaux et la typhoïde reflète des percées majeures dans les méthodes utilisées pour élaborer des lignes directrices cliniques. En effet, cette initiative représente un effort louable : elle offre des recommandations dignes de confiance sur l'utilisation du vaccin contre la typhoïde pour les voyageurs canadiens et constitue un modèle de formulation qui prend en compte, de façon explicite, à la fois les données les plus probantes, et les valeurs et préférences des utilisateurs finaux. Enfin, ces divers paramètres sont présentés de façon transparente et systématique.

Références

(1) Organisation mondiale de la Santé, *WHO handbook for guideline development*. Genève, 2012.

(2) U.S. Preventive Services Task Force. *Grade definitions* (2012). (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/)

(3) « Grading guide ». In : *UpToDate*, Basow, D.S. (dir.), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

(4) Guyatt G.H., Norris S.L., Schulman S., Hirsh J., Eckman M.H., Akl E.A., Crowther M., Vandvik P.O., Eikelboom J.W., McDonagh M.S., Lewis S.Z., Gutterman D.D., Cook D.J. et Schünemann H.J. « Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis », 9e éd. : *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest.* Févr. 2012;141(2 Suppl):53S-70S.

(5) Institute of Medicine. Graham R., Mancher M., Wolman D.M., Greenfield S. et Steinberg E., directeur(s). *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 2 p.

(6) Schünemann H.J., Wiercioch W., Etxeandia I., Falavigna M., Santesso N., Mustafa R., Ventresca M., Brignardello-Petersen R., Laisaar K.T., Kowalski S., Baldeh T., Zhang Y., Raid U., Neumann I., Norris S.L., Thornton J., Harbour R., Treweek S., Guyatt G., Alonso-Coello P., Reinap M., Brozek J., Oxman A. et Akl E.A. « Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise ». *CMAJ*. 16 déc. 2013. [Publication électr. – préalable à l'impression.]

(7) Guyatt G.H., Oxman A.D., Schünemann H.J., Tugwell P. et Knottnerus A. « GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology ». *J Clin Epidemiol*. Avril 2011;64(4):380-2.

(8) Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J., Oxman A.D., Kunz R., Brozek J., Vist G.E., Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Norris S. et Guyatt G.H. « GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence ». *J Clin Epidemiol*. Avril 2011;64(4):401-6.